



TITLE:

# 胆道感染症の化学療法(XXXIII)-NY-198の胆嚢組織内濃度、胆汁中移行および臨床効果について

AUTHOR(S):

谷村, 弘; 青木, 洋三; 植阪, 和修; 笠野, 泰生; 中井, 健裕; 北村, 次男; 向原, 純雄; ... 頼, 文夫; 大谷, 博; 松本, 浩生

---

CITATION:

谷村, 弘 ...[et al]. 胆道感染症の化学療法(XXXIII)-NY-198の胆嚢組織内濃度、胆汁中移行および臨床効果について. 日本外科宝函 1988, 57(5): 381-399

ISSUE DATE:

1988-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/203979>

RIGHT:

## 胆道感染症の化学療法 (XXXIII)-NY-198 の胆嚢組織 内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について

和歌山県立医科大学消化器外科<sup>1)</sup>, 大阪府立成人病センター<sup>2)</sup>, 舞鶴市民病院外科<sup>3)</sup>, 日本バプテスト病院  
外科<sup>4)</sup>, 大和高田市立病院外科<sup>5)</sup>, 関西電力病院外科<sup>6)</sup>, 神鋼病院外科<sup>7)</sup>, 大阪赤十字病院外科<sup>8)</sup>

谷村 弘<sup>1)</sup>, 青木 洋三<sup>1)</sup>, 植阪 和修<sup>1)</sup>, 笠野 泰生<sup>1)</sup>, 中井 健裕<sup>1)</sup>  
北村 次男<sup>2)</sup>, 向原 純雄<sup>3)</sup>, 田村 耕一郎<sup>3)</sup>, 四元 文明<sup>3)</sup>, 寺尾 隆太<sup>3)</sup>  
丸山 啓介<sup>4)</sup>, 西嶋 義信<sup>5)</sup>, 鎌田 寿夫<sup>5)</sup>, 丸山 泉<sup>6)</sup>, 高橋 裕<sup>6)</sup>  
端野 博康<sup>7)</sup>, 富永 純男<sup>7)</sup>, 頼 文夫<sup>7)</sup>, 大谷 博<sup>8)</sup>, 松本 浩生<sup>8)</sup>

〔原稿受付：昭和63年 6 月24日〕

## Chemotherapy for Biliary Tract Infection (XXXIII)-Tissue Concentration of NY-198 in Gallbladder, Biliary Excretion and Clinical Effects

HIROSHI TANIMURA<sup>1)</sup>, YOZO AOKI<sup>1)</sup>, KAZUNOBU UESAKA<sup>1)</sup>, YASUO KASANO<sup>1)</sup>,  
TAKEHIRO NAKAI<sup>1)</sup>, TSUGUO KITAMURA<sup>2)</sup>, SUMIO MUKAIHARA<sup>3)</sup>, KOICHIRO  
TAMURA<sup>3)</sup>, FUMIAKI YOTSUMOTO<sup>3)</sup>, RYUTA TERAOKA<sup>3)</sup>, KEISUKE  
MARUYAMA<sup>4)</sup>, YOSHINOBU NISHIZIMA<sup>5)</sup>, TOSHIO KAMATA<sup>5)</sup>,  
IZUMI MARUYAMA<sup>6)</sup>, HIROSHI TAKAHASHI<sup>6)</sup>, HIROYASU  
HASHINO<sup>7)</sup>, SUMIO TOMINAGA<sup>7)</sup>, FUMIO RAI<sup>7)</sup>,  
HIROSHI OTANI<sup>8)</sup> and HIROMI MATSUMOTO<sup>8)</sup>

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College<sup>1)</sup>, Center of Adult Disease, Osaka<sup>2)</sup>,  
Department of Surgery, Maizuru Municipal Hospital<sup>3)</sup>, Department of Surgery, Japan Baptist Hospital<sup>4)</sup>,  
Department of Surgery, Yamatotakada Municipal Hospital<sup>5)</sup>, Department of Surgery,  
Kansai Denryoku Hospital<sup>6)</sup>, Department of Surgery, Shinko Hospital<sup>7)</sup>,  
Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital<sup>8)</sup>

NY-198, a new synthetic antimicrobial agent in the pyridonecarboxylic acid series for oral administration, is known to inhibit Gram-positive, Gram-negative and anaerobic bacteria. We conducted some fundamental and clinical investigations on NY-198 as a therapeutic agent for biliary tract infection.

1) The gallbladder tissue level of NY-198 was 0.25–5.54  $\mu\text{g/g}$  (2.40  $\mu\text{g/g}$  on average) higher than the serum level 4 hr after administration of a single dose of 200 mg. After repeated admin-

Key words: NY-198, Biliary tract infection, Gallbladder tissue level, Biliary excretion, Pyridonecarboxylic acid.

索引語: NY-198, 胆道感染症, 胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行, ピリドンカルボン酸.

Present address: Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College, 7-Bancho 27, Wakayama 640, Japan.

istration of this dose 6-13 times, the gallbladder tissue level was 1.42-14.70  $\mu\text{g/g}$  (5.25  $\mu\text{g/g}$ ). However, the gallbladder bile level after repeated administration (11.0-35.5  $\mu\text{g/ml}$ ) was similar to that (20.2-33.7  $\mu\text{g/ml}$ ) after single administration.

2) NY-198 and ENX (200 mg) were administered in a crossover design for comparing their patterns of transfer to bile over 10-12 hr. The peak bile concentration of NY-198 was  $7.69 \pm 3.00 \mu\text{g/ml}$ , being comparable to  $7.11 \pm 2.54 \mu\text{g/ml}$  for ENX.

3) In a clinical study, NY-198 (100mg or 200mg) was administered 3 times a day for 3-11 days in 14 patients with biliary tract infection. Among 10 of cholecystitis and 4 of cholangitis, the treatment was excellent in 2 and good in 7 of cholecystitis (efficacy rate 90.0%), and the efficacy rate for cholangitis was 50.0%. The overall efficacy rate in all 14 patients with biliary tract infection was 78.6%.

## 要 旨

NY-198 はピリドンカルボン酸系の経口用新合成抗菌剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に優れた抗菌力を示すという特徴がある。今回、我々は胆道感染症に対する治療薬として、その基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) NY-198 200 mg 単回投与4時間後の胆嚢組織内濃度は、血清中濃度より高値を示し、0.25-5.54  $\mu\text{g/g}$  (平均 2.40  $\mu\text{g/g}$ ) であったが、200 mg 6-13回連続投与後では 1.42-14.70  $\mu\text{g/g}$  (平均 5.25  $\mu\text{g/g}$ ) となった。しかし、胆嚢胆汁中濃度は、200 mg 単回投与の 20.2-33.7  $\mu\text{g/ml}$  と同じく、連続投与でも 11.0-35.5  $\mu\text{g/ml}$  と変わらなかった。

2) NY-198 と ENX それぞれ 200 mg の crossover

比較試験を4例に行って胆汁中移行を10-12時間まで比較した結果、NY-198 の胆汁中濃度のピーク値は  $7.69 \pm 3.00 \mu\text{g/ml}$  と、ENX の  $7.11 \pm 2.54 \mu\text{g/ml}$  と同様の移行を認めた。

3) 胆嚢炎10例、胆管炎4例、計14例の胆道感染症に対して、NY-198 100 mg または 200 mg を1日3回、3-11日間投与した際の臨床成績は、胆嚢炎10例中著効2例、有効7例、有効率90.0%であり、胆管炎に対する NY-198 の有効率は4例中2例、有効率50.0%であったが、胆道感染症14例における成績は有効率78.6%であった。

## は じ め に

NY-198 は北陸製薬研究所で発見され、塩野義製薬と共同開発した新しい合成抗菌剤である。特にフッ素

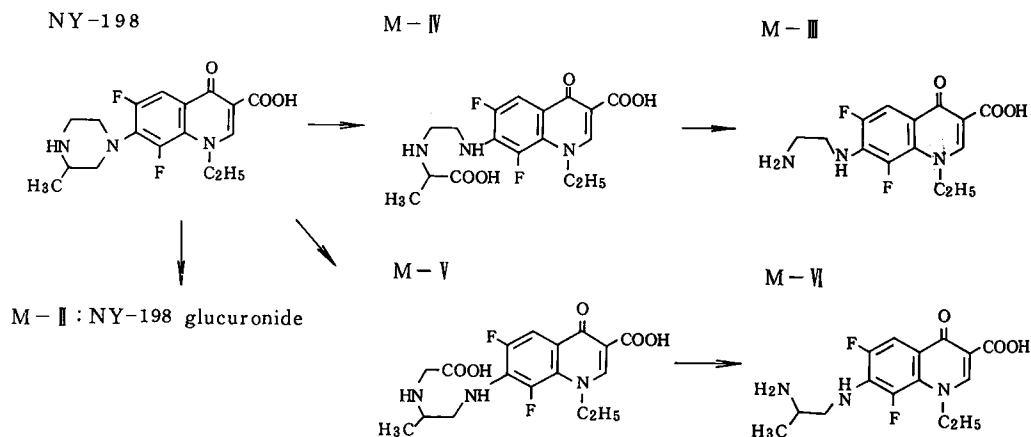


Fig. 1 Chemical structures of NY-198 and its metabolites

置換キノロンカルボン酸骨格に加えて、3位Cにも置換ピペラジノ基を有する化合物で (Fig. 1), その抗菌力が優れた合成抗菌剤である<sup>1)</sup>。

我々はオキサジン系の合成抗菌剤である Ofloxacin (OFLX), Ciprofloxacin (CPFX), Norfloxacin (NFLX) についてすでに胆道感染症の初期治療として臨床的検討を行ったが<sup>2-4)</sup>, 今回, 胆道感染症に対する治療薬として NY-198 の意義を検討する目的で, その基礎的・臨床的検討を行った。

## 対象と方法

昭和61年12月より62年11月までの12カ月間に和歌山県立医科大学消化器外科をはじめ8病院において入院加療を受けた症例のうち, 胆石症および胆道感染症を伴った胆道疾患30例を対象とした。男20例, 女10例であり, 年齢は20歳から74歳であった。そのうち, 胆嚢組織内濃度は11例において, 胆汁中移行は5例において測定した。なお, 患者には文書または口頭で同意を得た。

1) 胆嚢摘除予定患者を対象とし, 投与量, 投与方法は, I群では NY-198 200 mg 1回投与 (7例), II群では NY-198 200 mg×3回/日を術前2日間以上 (連続5回以上) 連続投与し, 手術日も NY-198 200 mg 1回投与した (4例)。その際, 正確に3~4時間後に検体が採取できるよう手術時間から逆算して最終投薬を行った。

開腹後直ちに血液および胆嚢底より穿刺して胆嚢胆汁を採取した。また1例では胆嚢管より挿入した造影用 tube より胆管胆汁を採取した。ついで胆嚢動脈を結紮後, できるだけ早期に胆嚢を摘出し, 胆嚢壁の1×2 cm 片を採取し, 滅菌生理食塩液中で軽く洗滌し, 附着している胆汁や血液を除去し, 乾燥ガーゼで余分の水分を拭き取った。これらの試料は滅菌プラスチック試験管に入れ, 直ちに凍結, 分析に供するまで, -20°C 以下で凍結保存した。

2) 4日間以上クランプして腸肝循環を正常化し, 十分経口摂取できている T tube 挿入5例を対象とし, そのうち4例では, NY-198 を1日目 200 mg, 2日目には 400 mg を経口投与し, 最高12時間にわたって毎時間に胆汁を採取した。また, 尿についても6時間にわたって2時間毎に採取した。併せて胆汁量, 尿量も同時に測定した。

3) また, 別の組合わせの4例では NY-198 を1日目に 200 mg 投与後, 2日目には Enoxacin (ENX) 200 mg を投与し, 同様の試験を行った。

4) さらに, また別の組合わせの3例では, NY-198 を1日目に 200 mg 投与後, 2日目には NY-198 200 mg に Ursodeoxycholic acid (UDCA) 300 mg を同時に投与し, 同様の試験を行った。

NY-198 の濃度測定用検体は, 血清はモニターール I (DADE) にて, ENX 検体はコンセーラ (日水) にて希釈し, 胆汁はそれぞれ 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) にて適宜希釈したものを測定用試料とし, 胆嚢組織内濃度は解凍後 homogenate し, 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) にて希釈したものを遠心分離し, その上清を *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とした Agar well 法による bioassay にて測定した。ENX も *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とした bioassay にて測定した。また, crossover 比較試験 (5例) における NY-198 の胆汁検体については, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により行った。

血清 0.5 ml に, 0.2M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 0.4 ml と内標準物質 KK-123 の同緩衝溶液 (6 µg/ml) 0.1 ml を加えてよく振り混ぜた後, 5%イソアミルアルコールを含むクロロホルム 5 ml を加えて15分間振盪抽出した。抽出後 3,000 rpm で10分間遠心分離し, 有機層を分取し, エバポレータで減圧下に留去した。移動相 0.5 ml を加えて溶かしメンブレンフィルターで濾過したもの 10~20 µl を HPLC に注入した。NY-198 の内標準物質に対するピーク高さの比を求め, 検量線から薬剤濃度を算出した。

HPLC の分析条件としては Nucleosil 10 C<sub>18</sub> を充填した 4 mm ID×300 mm のカラム (Nagel 社) を装置した Water Model 510 のポンプを使用し, 移動相としては CH<sub>3</sub>CN-0.05M クエン酸溶液-1 M 酢酸アンモニウム溶液 (22:77:1) を用い, 流速 1.5 ml/min で蛍光検出器 (日本分光 FP-210 型) にて, 励起波長 337 nm, 蛍光波長 455 nm で検出した。

胆汁は胆汁 0.1 ml に, 0.2M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 0.8 ml と内標準溶液 (10 µg/ml) 0.1 ml を加え, よく振り混ぜた後, 血清の測定法と同様に操作し, 10~20 µl を HPLC に注入した。NY-198 グルクロン酸抱合体は胆汁 0.1 ml に β-glucuronidase (Sigma 社 Type IX) 300 units の 0.2M リン酸緩衝溶液 (pH 7.0) 0.8 ml を加えて, 37°C で2時間インキュベートしたのち, 内標準溶液 (10 µg/ml) 0.1 ml を加え, 未変化体測定法と同様操作にて NY-198 濃度を求め, 未変化体濃度との差からグルクロン酸抱合体濃度を求めた。

5) 臨床的検討は NY-198 を1回100ないし 200mg, 1日3回経口投与した。

臨床効果の判定は、原則として、悪心・嘔吐、食欲、疼痛（右季肋部、心窩部）など自覚症状の寛解、解熱、白血球数、CRP の正常化、肝機能の改善、および触診による圧痛、腹壁筋性防禦、Blumberg 徴候など他覚所見の著しい改善が5日以内に得られたものを著効、これらの炎症症状の改善が7日以内に認められたものを有効、7日以内に一部の改善が認められたものをやや有効とし、症状の改善が得られなかったものを無効とした。

さらに胆嚢炎の症例には、NY-198 投与開始前後に超音波検査を施行し、胆嚢の大きさ、形、内容、胆嚢壁および周囲所見の推移に基づき、統一見解で著明改善、改善、軽度改善、不変および判定不能の5段階で判定した。

また、菌検索のため、手術時または経皮経肝胆管ドレナージ (PTCD) あるいは術後 T tube などの胆汁ドレナージ・チューブから得られた胆汁 2ml を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーター (クリニカルサブライ) に採り、菌の分離、同定を行い、日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量  $10^6$  cells/ml にて NY-198 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、ENX, Cinoxacin (CINX) および Cefaclor (CCL) の MIC

と比較検討した。

さらに、自覚症状・他覚所見を観察し、また血液生化学的検査を行い、副作用や検査値異常もチェックした。

6) さらに、4例では、既報の方法に準じて<sup>6)</sup>、ケンキポーターに採取した胆汁を 1,700G で10分間遠沈し、その沈査をリン酸緩衝液 [Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS:—); 日水, pH 7.4] にて3回洗滌した後、無蛍光スライドガラス上に薄く塗抹して室温で乾燥後、アセトン/エタノールの1:1混合液で固定した。FITC 標識ヒト  $\gamma$  グロブリン/ヤギ血清 (MBL 製; 医学生物学研究所) のリン酸緩衝液による30倍希釈液を滴下し、乾燥しないように湿温内で1時間反応させた後、標本をリン酸緩衝液で1時間洗滌し、無蛍光グリセリンで封入して、蛍光顕微鏡で、antibody-coated bacteria (ACB) か否かを観察した。

また、IgG, IgA, IgM は、monospecific antiserum として、FITC 標識の抗 IgG/ $\gamma$  鎖血清、抗体 IgA/ $\alpha$  鎖血清、抗体 IgM/ $\mu$  鎖血清 (それぞれ MBL 製) をリン酸緩衝液で30倍に希釈して染色を行い、その構成成分を検討した。

## 成 績

### I. 基礎的検討

#### 1) 胆汁中濃度測定法の確立

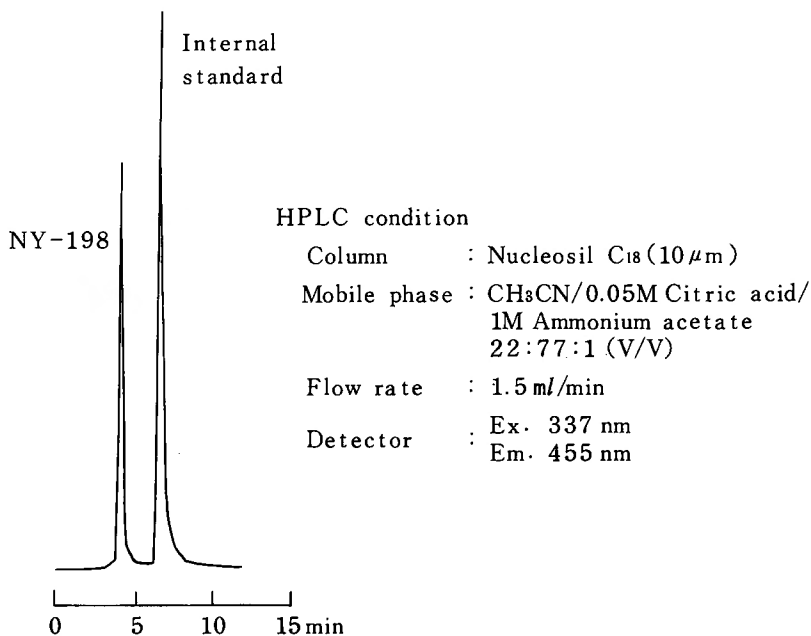


Fig. 2 HPLC chromatogram of NY-198 in human bile

Table 1. Concentration of NY-198 in serum, gallbladder tissue and bile

Case Age, Sex, B.W.	Dose	Hour	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Gallbladder		Common duct bile ( $\mu\text{g/ml}$ )
				Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1) K. I. 42 M 55	200 mg Single	4	1.82	4.61	33.7	
2) K. U. 56 F 52			1.67	2.61	20.2	
3) S. U. 36 M 59			0.97	1.10	20.3	
4) A. T. 31 F 44			1.52	1.73	4.84*	7.50
5) M. H. 45 F 60			1.99	5.54	27.3	
6) K. K. 57 M 70			1.04	0.95	1.98*	
7) K. M. 72 M 75			0.32	0.25	0.18*	
8) S. T. 36 M 72	200 mg Repeated 6-13 times	3	0.68	2.40	12.1	
9) T. U. 45 F 55			0.64	1.42	11.0	
10) S. T. 38 M 75			1.24	2.46	24.8	
11) K. N. 61 M 57			1.67	14.7	35.5	

\* Common bile duct stone

前述の HPLC 法により得られた NY-198 の標準溶液および胆汁試料のクロマトグラムを Fig. 2 に示した。NY-198 の保持時間は約 5 分であり、クロマトグラムから明らかなように、胆汁成分による妨害ピークは認められず、検量線は NY-198 0.1~100  $\mu\text{g/ml}$  の範囲内で良好な直線を示した。その際の定量限界は胆汁では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。なお、bioassay 法の定量限界は、血清、胆汁とも NY-198 では 0.1  $\mu\text{g/ml}$ 、ENX では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。

## 2) NY-198 の血中濃度

胆嚢摘除 11 例における NY-198 の血中濃度は、3 時間後 (200 mg 連続投与) に  $1.06 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$  となり、4 時間後 (200 mg 単回経口投与) には  $1.33 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$  となった (Table 1)。

## 3) NY-198 の胆嚢組織内濃度

200 mg 投与 4 時間後に採取した 7 例のヒト胆嚢組織内濃度は 0.25~5.54  $\mu\text{g/g}$  (平均 2.40  $\mu\text{g/g}$ ) であったが、連続投与 4 例では 1.42~14.70  $\mu\text{g/g}$  (平均 5.25  $\mu\text{g/g}$ ) となった (Table 1)。すなわち、従来、多くの報告では単回投与後の胆嚢組織内濃度のみが測定されてきたが、NY-198 を 6~13 回連続投与した際のヒト胆嚢組織内濃度が、単回投与よりも最高で 3 倍にも高い値に達していた。

## 4) NY-198 の胆嚢および胆管胆汁中濃度

200 mg 投与 4 時間後に採取したヒト胆嚢胆汁中濃度は 20.2~33.7  $\mu\text{g/ml}$  (平均 25.38  $\mu\text{g/ml}$ ) であり、連続投与 4 例でも 11.0~35.50  $\mu\text{g/ml}$  (平均 20.85  $\mu\text{g/ml}$ ) と大差はなかった。4 時間後の胆管胆汁中濃度 (1 例) は 7.50  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 1)。

## 5) T-tube 挿入例における経時的胆汁中濃度

NY-198 200 mg, 400 mg 単回投与および NY 200 mg+UDCA 300 mg 併用投与のすべての crossover 比較試験を施行した 1 例では、最高胆汁中濃度は 200 mg で 5.42  $\mu\text{g/ml}$ 、400 mg で 6.76  $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間までの AUC は 200 mg 投与で 22.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、400 mg 投与で 44.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  と、良好な胆汁中移行を示すとともに、用量相関性も明らかに認められた。しかし、UDCA 併用では 4.19  $\mu\text{g/ml}$  にとどまった (Table 2, Fig. 3)。

ENX 200 mg との crossover 比較試験を行った 4 例では、NY-198 200 mg の最高胆汁中濃度は 3.25~9.87  $\mu\text{g/ml}$  (平均 7.69  $\mu\text{g/ml}$ )、ENX の 3.35~8.71  $\mu\text{g/ml}$  (平均 7.11  $\mu\text{g/ml}$ ) と差がなかった (Table 2)。しかし、12 時間の胆汁中回収率を測定した 3 例では、NY-198 は  $0.45 \pm 0.28\%$  と ENX の  $0.31 \pm 0.07\%$  より多く移行していた。代表的な症例における

Table 2. Biliary excretion of NY-198

(Crossover method, Bioassay & HPLC)

Case		Dose	Serum* ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Biliary concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								Bile volume (ml)	Biliary recovery (%) 0~12h	AUC <sub>0-12</sub> $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$
Age, Sex, B.W.	0~1			1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~8	8~10	10~12h			
12) S.M. 68 M 65	NY-198 200mg	1.35	2.42 (40)	5.42 (50)	2.84 (60)	2.40 (60)	1.76 (58)	1.86 (60)	1.01 (200)	1.47 (140)	1.65 (140)	808	0.77	22.6
	NY-198 400mg	2.28	1.49 (36)	5.94 (60)	6.76 (100)	6.33 (60)	4.60 (25)	3.26 (35)	3.57 (120)	1.85 (160)	2.53 (200)	796	0.73	44.1
	NY-198 200mg UDCA 300mg	1.44	1.31 (25)	4.19 (60)	3.64 (40)	3.36 (40)	1.59 (52)	1.42 (105)	0.89 (160)	1.32 (150)	1.12 (190)	822	0.67	19.7
13) K.N. 61 M 57	NY-198 200mg	1.59	0.66 (50)	2.26 (27)	3.25 (50)	2.02 (24)	1.77 (24)	1.72 (21)	0.68 (40)	0.66 (60)	0.44 (50)	346	0.24	16.4
	ENX 200mg	1.81	0.83 (18)	3.13 (18)	7.85 (35)	5.67 (17)	3.05 (23)	2.18 (25)	1.38 (55)	1.00 (50)	0.76 (50)	291	0.37	30.1
	NY-198 200mg UDCA 300mg	1.70	0.16 (22)	0.92 (25)	4.03 (26)	1.99 (16)	1.88 (22)	0.69 (23)	0.74 (53)	0.68 (43)	0.49 (75)	305	0.17	13.1
14) Y.S. 81 F 38	NY-198 200mg	2.63	1.01 (25)	6.45 (55)	9.87 (20)	5.56 (30)	5.27 (5)	4.01 (19)	2.93 (20)	2.24 (18)	1.75 (20)	163	0.33	48.8
	NY-198 400mg	3.46	0.23 (10)	2.86 (10)	6.08 (20)	12.3 (8)	4.74 (20)	4.64 (18)	2.91 (20)	2.28 (30)	2.43 (28)	164	0.16	45.7
	ENX 200mg	3.76	1.08 (12)	2.64 (14)	8.56 (20)	6.89 (15)	4.04 (20)	3.62 (30)	2.44 (30)	1.60 (30)	1.20 (39)	210	0.34	39.0
15) N.N. 42 F 45	NY-198 200mg	1.77	7.82 (50)	8.68 (45)	6.58 (40)	4.01 (25)	4.02 (17)	2.81 (30)	2.74 (50)	1.29 (50)	1.10 (40)	347	0.77	53.4
	NY-198 400mg	2.82	0.21 (20)	2.04 (20)	8.45 (20)	10.0 (5)	2.71 (10)	2.60 (15)	2.48 (40)	1.80 (20)	3.00 (40)	190	0.16	39.3
	ENX 200mg	1.40	0.56 (23)	5.94 (18)	8.71 (20)	1.69 (20)	1.66 (20)	1.31 (22)	0.91 (40)	0.48 (60)	0.27 (48)	271	0.23	20.7
	NY-198 200mg UDCA 300mg	2.23	0.44 (20)	9.62 (20)	6.82 (40)	5.08 (30)	4.14 (30)	3.87 (24)	2.46 (42)	1.43 (50)	1.23 (50)	296	0.51	41.7
16) Y.T. 60 F 58	NY-198 200mg	—	1.45 (40)	6.54 (50)	4.23 (25)	6.08 (20)	6.81 (20)	8.94 (9)	7.18 (25)	4.68 (40)	—	229	0.60	57.6
	NY-198 400mg	—	5.91 (15)	23.0 (30)	14.5 (30)	14.1 (25)	20.9 (25)	20.0 (20)	14.8 (25)	11.3 (45)	—	215	0.84	149.2
	ENX 200mg	—	0.34 (40)	0.43 (55)	0.55 (30)	1.95 (30)	3.35 (35)	3.25 (6)	2.09 (45)	1.79 (30)	—	271	0.20	17.5

( ): Bile volume, ml

\* 2.5 h

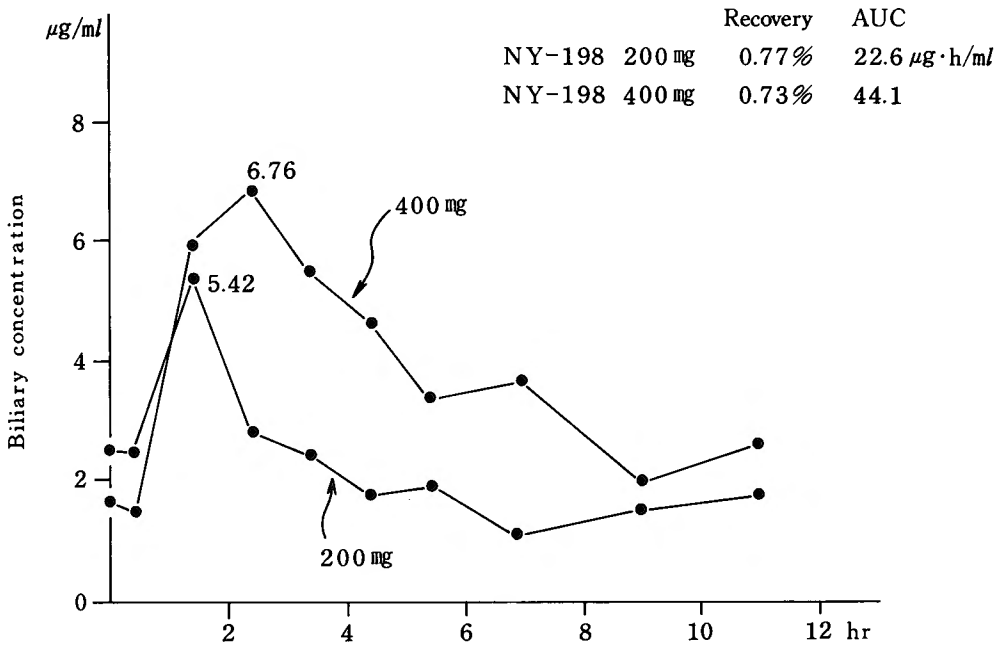


Fig. 3 Biliary excretion of NY-198 (68 yrs, Male, 65 kg)

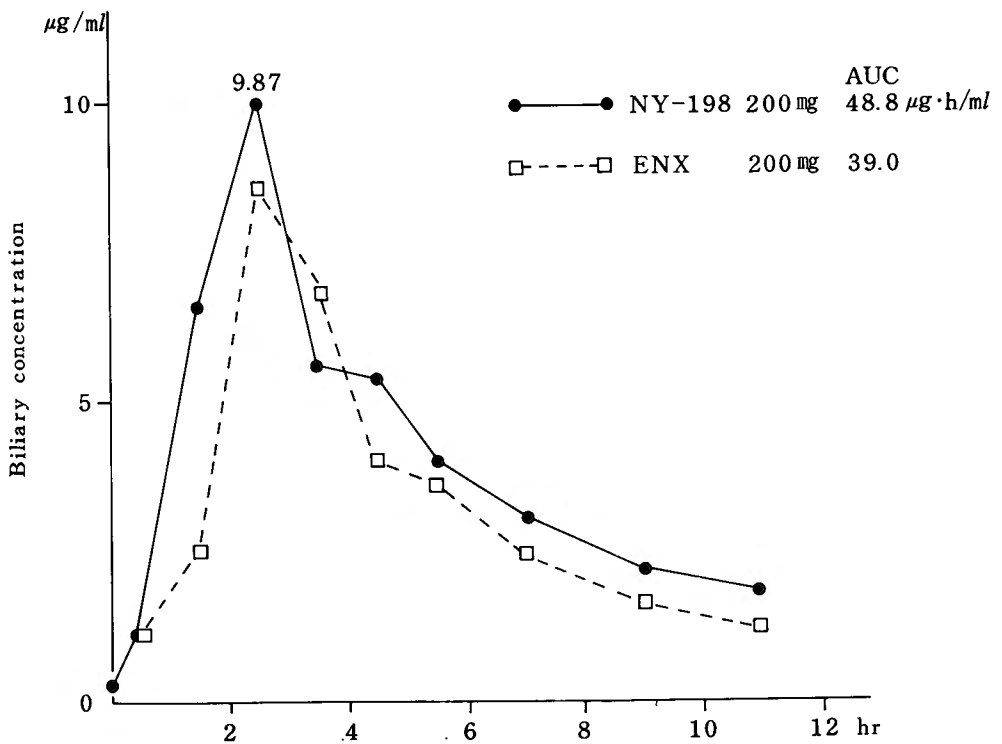


Fig. 4 Biliary excretion of NY-198 (81 yrs, Female, 38 kg)



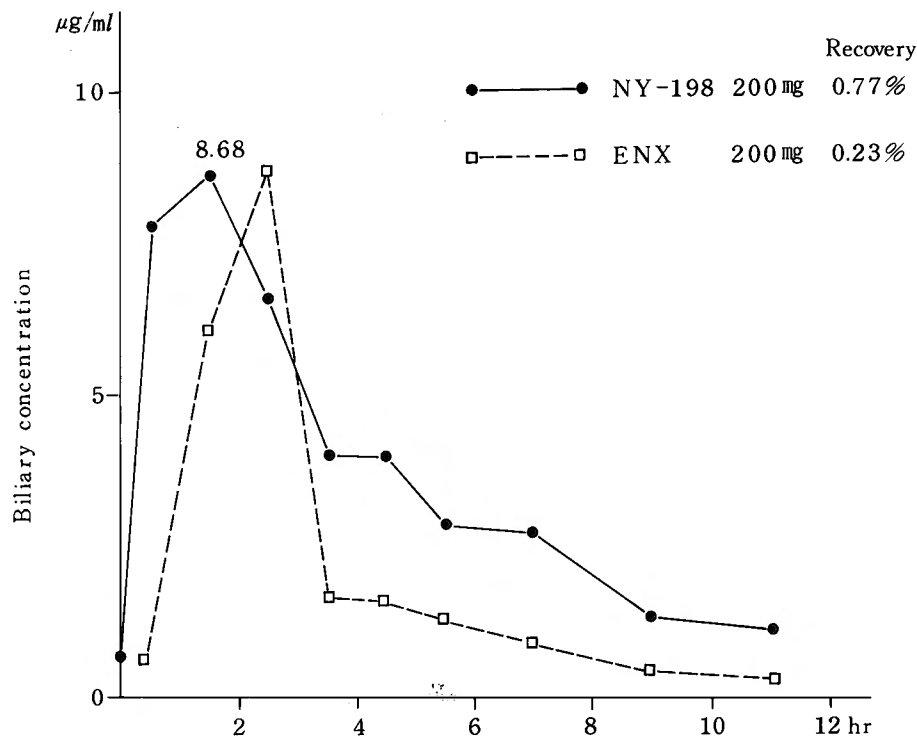


Fig. 5 Biliary excretion of NY-198 (42yrs, Female, 45kg)

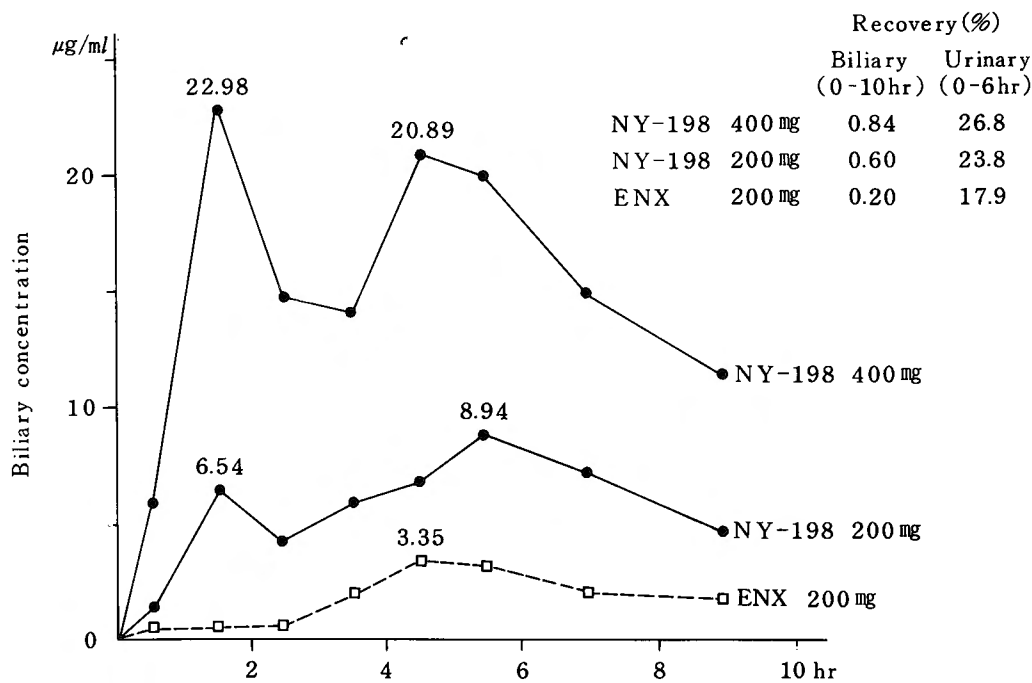


Fig. 6 Biliary excretion of NY-198 and ENX (60yrs, Female, 58kg)

Table 3. Urinary concentration of NY-198

Case Age, Sex, B.W.	Dose	Urine ( $\mu\text{g/ml}$ )						Urinary recovery (%) 0~12 h
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12 h	
12) S. M. 68 M 61	NY-198 200mg	93 ( 45)	28 (110)	75 ( 70)	102 ( 75)	51 ( 95)	111 ( 50)	15.3
	NY-198 400mg	164	267	151				
	NY-198 200mg UDCA 300mg	177 (100)	224 ( 52)	220 ( 65)	207 ( 65)	164 ( 45)	255 ( 50)	38.6
13) K. N. 61 M 57	NY-198 200mg	286 ( 60)	121 (180)	133 (130)	69 (220)	51 (210)	40 (200)	45.1
	ENX 200mg	315 ( 40)	152 ( 76)	217 ( 75)	115 (120)	60 (180)	31 (225)	66.0
	NY-198 200mg UDCA 300mg	173 (125)	288 ( 90)	106 (156)	29 (287)	35 (428)	54 (300)	51.8
14) Y. S. 81 F 38	NY-198 200mg	49 ( 80)	55 ( 80)	42 (150)	28 ( 50)	35 (110)	29 (100)	11.4
	NY-198 400mg	20	479	183				
	ENX 200mg	254 ( 70)	239 (150)	183 (180)	126 (200)	24 (140)	109 (100)	63.0
15) N. N. 42 F 45	NY-198 200mg	241 ( 60)	41 ( 50)	42 ( 80)	25 ( 50)	38 (120)	14 (140)	13.5
	NY-198 400mg	101	111	98				
	ENX 200mg	152 (130)	119 (180)	85 (170)	54 (180)	27 (180)	24 (125)	36.6
	NY-198 200mg UDCA 300mg	124 (250)	75 (350)	161 (100)	82 (300)	111 (100)	103 ( 90)	59.2
16) Y. T. 60 F 58	NY-198 200mg	76 (180)	50 (250)	74 (290)				
	NY-198 400mg	418 ( 50)	686 ( 50)	520 (100)				
	ENX 200mg	41 (120)	75 (120)	95 (230)				

( ) : Urine volume, ml

両薬剤の胆汁中濃度を Fig. 4~6 に示した。

また、NY-198 200 mg に UDCA 300 mg を併用した3例でその影響を検討した結果、血中濃度はUDCA 併用により吸収が促進された。しかし、UDCA 併用時の12時間胆汁中回収率および胆汁中濃度の AUC は3例で回収率が平均-25%、AUC も-18%といずれもかえって低下した。その際の尿中濃度の推移と尿中回収率を Table 3 に示した。

6) 胆汁中における代謝体

胆汁中 NY-198 のグルクロン酸抱合体の濃度を、未変化体換算値として示した (Table 4, Fig. 7)。2例でみると、NY-198 200 mg 投与でグルクロン酸抱合体の最高胆汁中濃度は 29.9~43.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、NY-198 未変化体の最高値の3~5倍になった。さらに、ヒト胆汁中代謝物の種類について HPLC 検索を行った結果では、胆汁中には NY-198, NY-198 グル

Table 4. NY-198 glucuronide concentration in bile

Case Age, Sex, B.W.	Drug Dose		HPLC ( ) : Bile volume, ml									
			Biliary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
			0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~8	8~10	10~12 h	
14) Y.S. 81 F 38	NY-198 200mg	NY-198	1.01 (25)	6.45 (55)	9.87 (20)	5.56 (30)	5.27 ( 5)	4.01 (19)	2.93 (20)	2.24 (18)	1.75 (20)	
		Glucuronide	0.85	10.1	29.9	17.0	13.3	12.7	10.1	9.35	7.12	
	NY-198 400mg	NY-198	0.23 (10)	2.86 (10)	6.08 (20)	12.3 ( 8)	4.74 (20)	4.64 (18)	2.91 (20)	2.28 (30)	2.43 (28)	
		Glucuronide	1.23	19.4	120.1	54.1	60.2	62.0	56.0	32.4	25.6	
15) N.N. 42 F 45	NY-198 200mg	NY-198	7.82 (50)	8.68 (45)	6.58 (40)	4.01 (25)	4.02 (17)	2.81 (30)	2.74 (50)	1.29 (50)	1.10 (40)	
		Glucuronide	16.7	43.5	23.0	20.8	12.7	13.5	7.24	8.69	4.67	
	NY-198 400mg	NY-198	0.21 (20)	2.04 (20)	8.45 (20)	10.0 ( 5)	2.71 (10)	2.60 (15)	2.48 (40)	1.80 (20)	3.00 (40)	
		Glucuronide	0.80	9.35	63.1	26.6	21.9	51.5	51.7	37.9	20.2	

NY-198 200 mg

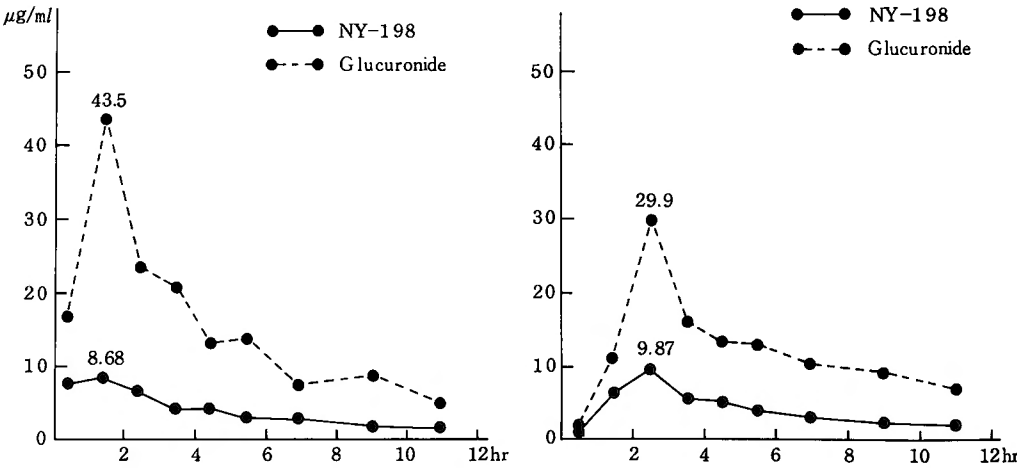


Fig. 7 Biliary excretion of unconjugated and glucuronide-conjugated NY-198 (HPLC)

Table 5. Concentration of NY-198 metabolites in human bile

Dose	Time (hr)	Metabolites ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		M-III	M-IV	M-V	M-VI
200 mg p.o.	0 ~ 1	0.01	0.01	0.02	0.01
	1 ~ 2	0.03	0.10	0.15	0.03
	3 ~ 4	0.07	0.14	0.25	0.04
	5 ~ 6	0.04	0.08	0.18	0.03
	8 ~ 10	N.D.	0.04	0.09	0.01
400 mg p.o.	0 ~ 1	N.D.	N.D.	0.02	N.D.
	1 ~ 2	N.D.	0.03	0.05	0.01
	3 ~ 4	0.19	0.38	0.73	0.09
	5 ~ 6	0.10	0.31	0.58	0.06
	8 ~ 10	0.06	0.20	0.36	0.05

N.D. = Not detected

クロン酸抱合体のほか, Metabolite-III, IV, V および VIがわずかに認められた (Table 5).

## II. 臨床効果

NY-198 1回 100~200 mg, 1日3回, 1日量 300~600 mg, 3~11日間経口投与した14例の臨床効果は, 胆嚢炎10例では, 著効2例, 有効7例で, 有効率90.0%であったが, 胆管炎4例では有効が2例であり, その有効率50.0%にとどまった. 胆道感染症全体における成績は14例中, 著効2例, 有効9例, 有効率78.6%であった.

個々の症例の内容, 胆汁中検出菌, 臨床効果および副作用については, Table 6 にまとめた. そのうち, 代表的な症例を紹介する.

症例1. 4年前右季肋部痛発作を来した際に胆石を指摘されていたが, その後発作がなく, そのまま放置していた. 昭和62年1月, 昼食後に右季肋部に痙攣発作があり, 発熱を伴い, 近医を受診するも疼痛が持続するため, 来院. 超音波にて急性胆嚢炎と診断され, 即日入院した. NY-198 を1回 100 mg, 1日3回投与したところ, 心窩部痛は2日目に消失し, 筋性防禦, Blumberg 徴候, 悪心嘔吐も3日目に, 右季肋部痛は4日目に消失した. 21,300あった白血球数は9,400に, CRP も17以上から9.6→2.6→0.6以下と正常化した.

投与終了4日目の手術時には, 胆嚢は緊満し, 浮腫

が中等度に認められ, 組織学的には高度の慢性化膿性炎症であったが, 胆嚢胆汁には菌は検出されなかった.

症例2. 中程度の急性肝炎を伴う急性胆嚢炎で, 12月22日, 夕食後心窩部の激痛発作があり, 悪心嘔吐を伴い, 緊急来院した. 来院時は 38.4°C, 白血球数は20,900であり, 右季肋部痛が著しく, 圧痛, 筋性防禦, Blumberg 徴候も伴っていた. NY-198 100 mg, 1日3回投与し, 3日間で圧痛を除いてすべて臨床所見は消失し, 白血球数も6,100となり, 4日目に解熱し, 超音波検査上も改善が認められた. 7日目には経口摂取も可能となった. 1月13日手術を施行した際には, 胆嚢の周囲に癒着を認め, 胆嚢は著しく肥大していた. 胆汁は膿性ではなかったが, 感染胆汁を示していた (Fig. 8).

症例5. 2月22日右季肋部痛を来し, 緊急来院した急性胆嚢炎である. 白血球数は15,400で, 右季肋部痛と圧痛が著しく, 筋性防禦, Blumberg 徴候もあり, 悪心嘔吐も伴っていた. NY-198 200 mg を1日3回投与し, 5日目の超音波検査で胆嚢壁の浮腫が消失し, 疼痛も消失した. 3月5日に手術した際には, 壁肥厚を認めたが, 菌は陰性であった.

症例6. 急性胆嚢炎. 悪寒を来し, その2日後から腹痛を生じたので来院した. NY-198 投与開始前には 37.6°C の発熱があり, CRP は+4であったが, 投与

Table 6. Clinical effects of NY-198 on biliary tract infections

Case, Age Sex, B.W.	Diagnosis Complications	Pre- treatment	NY-198				Isolated organisms	Clinical effect	Ultrasonic findings	Overall efficacy	Adverse effect
			Daily dose (mg×times),	(mg/kg)	Duration (days)	Total dose (g)					
1) T.K. 54 F 42	Cholecystitis GB-stone	—	100×3	7.1	6	1.8	→Negative	Excellent	Improved	Excellent	—
2) K.M. 61 F 70	Cholecystitis GB-stone Acute pancreatitis	—	100×3	4.3	11	3.3	→K. pneumoniae	Good	Improved	Excellent	—
3) M.K. 65 M 62	Cholecystitis & Cholangitis GB, CBD-stone	—	200×3	9.7	4	2.4	→α-Strept.	Fair	Unchanged	Fair	—
4) Y.T. 47 M 48	Cholecystitis GB-stone, Adenomyomatosis	CEZ 4g	200×3	12.5	4	2.4	→P. aeruginosa	Good	Unknown	Not Evaluated	—
5) N.O. 49 M 70	Cholecystitis GB-stone	—	200×3	8.6	5	3.0	→Negative	Excellent	Improved	Excellent	—
6) M.I. 48 M 62	Cholecystitis GB-stone	—	200×3	9.7	5	3.0	→Negative	Good	Improved	Excellent	—
7) R.D. 65 M 61	Cholecystitis GB-stone, Ga ulcer, Myocardopathy	—	200×3	9.8	5	3.0	→Bacillus sp.	Good	Improved	Excellent	—
8) Y.H. 29 F 49	Cholecystitis Pericholecystic abscess GB-stone	—	200×3	12.2	6	3.6	→ { B. vulgatus Bacteroides sp.	Good	Unknown	Not Evaluated	—
9) M.S. 47 M 74	Cholecystitis GB-stone	—	200×3	8.1	7	4.2	→S. epidermidis	Good	Unknown	Not Evaluated	—
10) T.N. 49 M 82	Cholecystitis GB-stone	—	200×3	7.3	7	4.2	→C. freundii	Good	Unchanged	Fair	—
11) Y.N. 74 M 51	Cholangitis CBD-stone	CTX 2g	100×3	5.9	3	0.9	P. aeruginosa →γ-strept. sp.	Good	—	—	—
12) Y.H. 39 M 62	Cholangitis IH-stone	LMOX 2g	100×3	4.8	7	2.1	P. aeruginosa	Fair	—	—	—
13) Y.K. 74 M 60	Cholangitis CBD-stone Duodenal diverticulum, Hypertension	—	200×3	10.0	7	4.2	E. faecium → { K. pneumoniae B. uniformis B. fragilis F. varium	Fair	—	—	—
14) S.F. 74 M 57	Cholangitis GB, CBD-stone	LMOX 2g CCL 1.5g	200×3	10.5	10	6.0	E. cloacae	Good	—	—	—

GB: Gallbladder, CBD: Common bile duct, Ga: Gastric, IH: Intrahepatic

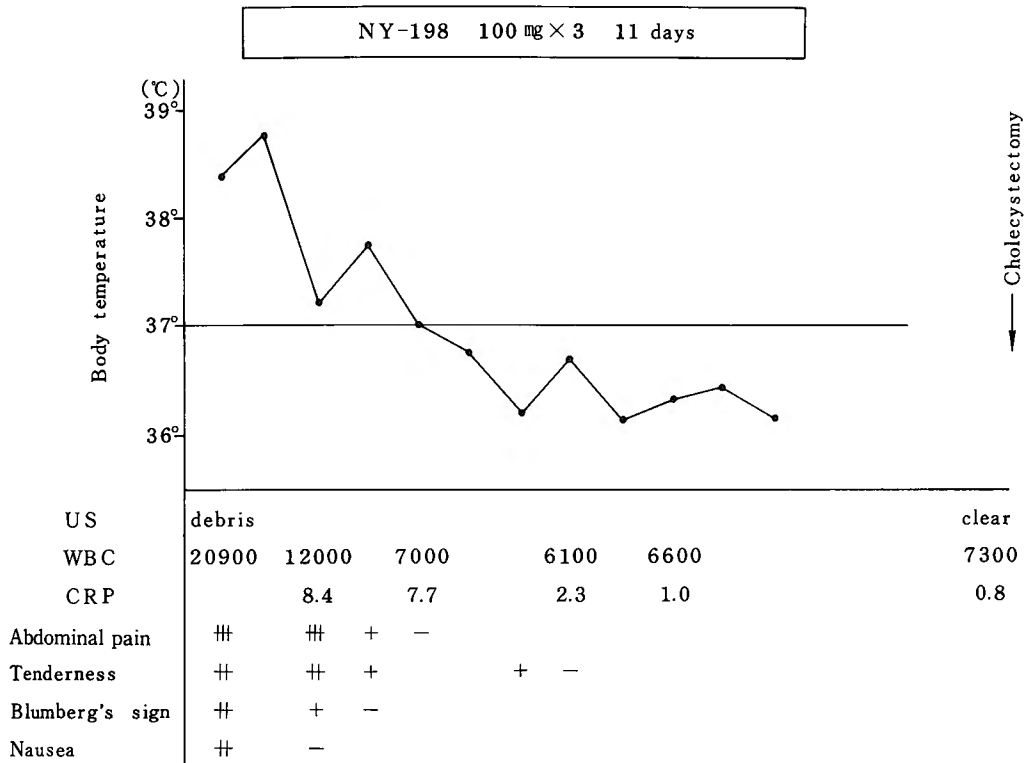
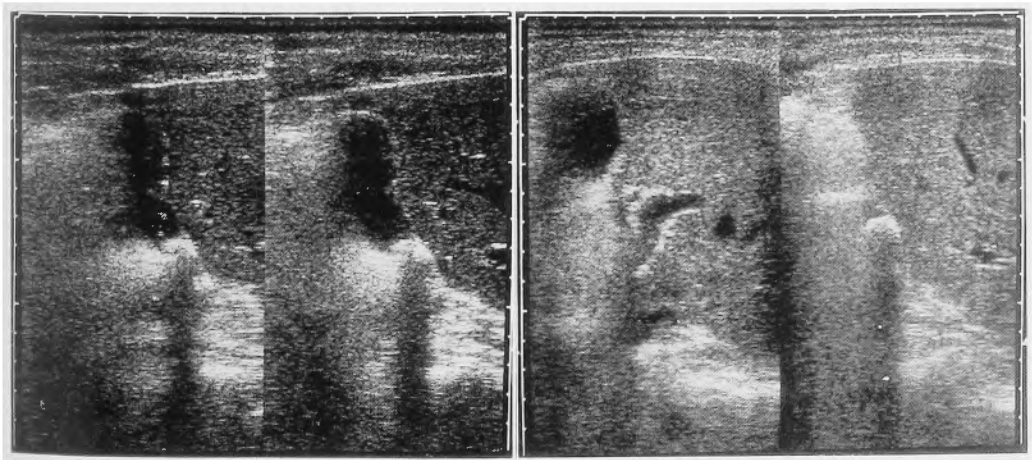


Fig. 8 Case 2, K.M. 61, Female, 70 kg, Cholecystitis with stones, Pancreatitis

後は+1になった。食欲は4日目から回復し、超音波上、初診時にあった胆嚢壁の肥厚は3日後に正常化した。心窩部痛も5日目に消失したが、圧痛は残った。

症例7. 20年前より胆石症と診断され、胃十二指腸潰瘍、肥厚性心筋症とも診断されている。その後、年

に1~2回、右上腹部痛があった。1カ月前から右上腹部痛発作の回数が頻回となり、悪心嘔吐を伴うようになったので来院した。白血球数は9,400, CRP+1であったので、6月27日よりNY-198を1回200mg, 1日3回投与した。圧痛は3日後に消失し、5日目に



Before

After

Fig. 9 Ultrasonic findings of cholecystitis (Case 7)

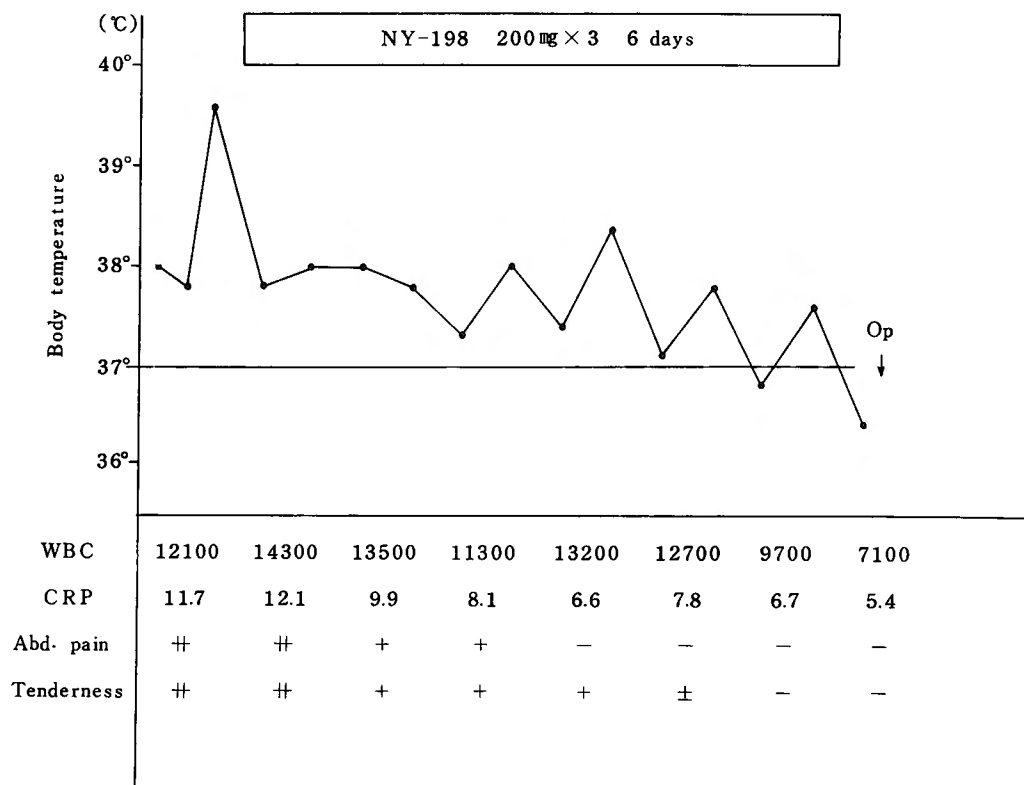


Fig. 10 Case 8, Y.H. 29, Female, 49 kg, Cholecystitis and Pericholecystic abscess with stones

上腹部圧痛が消失した。1カ月後に手術を施行したところ、胆嚢管は閉塞して胆嚢水腫となり、内容は白色胆汁であった。胆汁から *Bacillus* が検出され、NY-198 の MIC は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 9)。

症例8. 2週間前に心窩部痛があり、1週間前から  $39\sim 40^\circ\text{C}$  の発熱を来し、腹痛、悪寒、発熱が続くため受診。胆石胆嚢炎と診断され外科に転科した。NY-198 1回 200 mg, 1日3回を3日間投与した。白血球数は12,100から 7,100となり、CRP も12.1から 5.4とほぼ正常化し、右季肋部痛、心窩部痛も消失した。投与終了4日後に手術を施行した際には、胆嚢は萎縮し、壁は著明に肥厚し、頸部に結石嵌頓を認め、胆嚢と肝床との間に膿瘍を形成し、多量の膿を認めた。この検出菌は *B. vulgatus* と *Bacteroides* sp. であり、その菌数は  $1.1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^6$  cells/ml であり、NY-198 の MIC は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  および  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。 (Fig. 10)。

症例10. 以前に胆石を指摘されたが自覚症状は全くなかった。5月15日昼食後より上腹部に鈍痛を来し、

軽快しないため夜9時に緊急来院した。NY-198 1回 200 mg を1日3回投与し、白血球数は11,600から 7,600となり、発熱もなくなり、心窩部痛と圧痛が4日目に消失したので、一旦外泊の後、手術を5月26日に施行した。胆嚢壁は  $5\sim 7\text{mm}$  と肥厚し、その周囲は大網と大腸と癒着し、数 mm の膿瘍が胆嚢体部に4個認められた。検出菌は *C. freundii* であり、NY-198 の MIC は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。

症例13. 一度胆嚢炎で肝膿瘍を伴う T tube 挿入術を受け、その術後も CT にて胆管結石が疑われていた。2カ月前より悪寒、発熱を来すようになり、胆管炎を疑い、精査のため入院した。高血圧と旁乳頭憩室を伴い、ヨード過敏症であったが、5月16日あえて PTCD を施行し、胆外胆管の著しい拡張と乳頭部の嵌頓結石を認めた。

胆汁には *E. faecium* が検出されていたので、翌日より NY-198 200 mg, 1日3回, 7日間投与した。5月23日には *E. faecium* (NY-198 の MIC は  $12.5 \mu\text{g/ml}$ ) のほかに *K. pneumoniae* (MIC は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ )

ml)を認めた。6月5日再手術の胆汁では *K.pneumoniae* (MIC が 1.56 µg/ml) のほか、*B. uniformis* 1×10<sup>9</sup>, *B. fragilis* 3.5×10<sup>9</sup>, *F. varium* 5×10<sup>8</sup>cells/ml が検出されたが、いずれも NY-198 の MIC は6.25ないし 25 µg/ml であった。Vater 乳頭部に示指頭大のビリルビン胆石が嵌頓しており、経十二指腸の乳頭括約筋形成術を施行した。

症例14. 5月25日、右季肋部痛と発熱のため来院し、ERC で総胆管結石が指摘され、8月10日に T tube を挿入し、術後には Latamoxef (LMOX) と CCL が投与された。胆管炎症状が残っているため8月27日から NY-198 1回 200 mg, 1日3回を投与に変更し、38°C の発熱は解熱し、赤沈は 98 から 54 mm/時と改善し、CRP も35.5から9.8→1.3と正常化した。胆汁から *E. cloacae* が検出され、NY-198 の MIC は 0.39 µg/ml であったが、投与終了後に、*E. cloacae* と *Candida* が残った。

Ⅲ. 超音波検査成績

超音波診断装置を用いて NY-198 の投与前後に腹部超音波検査を施行し得た胆嚢炎症例10例の胆嚢所見

について、胆嚢の大きさ、形、胆嚢壁の厚さ、層構造、胆嚢内容の変化、胆嚢周囲を、統一判定基準にて委員会判定を行った結果、症例1, 2, 5, 6, 7の5例には明らかに改善が認められた。(Table 6).

したがって、臨床効果と超音波上の改善度とを組み合わせ、Table 7 に示すような判定基準を作成し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に総合効果をまとめてみると、著効5例、やや有効2例、無効はなく、判定不能3例となり、有効率71.4%であった。

Ⅳ. 細菌学的効果

胆汁からの検出菌は17株であり、グラム陽性菌5株、グラム陰性菌7株、嫌気性菌5株であった。

そのうち、16株については接種菌量 10<sup>6</sup> cells/ml にて、NY-198, ENX, CINX および CCL の MIC を測定した結果、8菌株において MIC が ENX より優れていた (Table 8).

Ⅴ. 副作用

全例に自・他覚的な副作用を全く認めなかった。また、血液検査異常も、好酸球増多や GOT, GPT 上昇も認めなかった。

Table 7. Overall clinical efficacy of cholecystitis

Clinical effect US findings	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Remarkably Improved					
Improved	2	3			
Slightly Improved					
Unchanged		1	1		
Unknown		3			

Excellent

Good

Fair

Poor

Not Evaluated



Table 8. MIC of antibiotics against organisms isolated from bile

(10<sup>6</sup> cells/ml)

Case	Organism	NY-198	ENX	CINX	CCL
9)	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.78	200	0.78
13)	<i>E. faecium</i>	12.5	50	>200	6.25
7)	<i>Bacillus</i> sp.	0.78	0.78	25	1.56
11)	<i>γ-strept.</i> sp.	6.25	12.5	>200	6.25
2)	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	12.5	200	1.56
13)	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	12.5	>200	0.78
14)	<i>E. cloacae</i>	0.39	0.39	25	>200
10)	<i>C. freundii</i>	0.1	0.2	3.13	3.13
4)	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.39	200	>200
11)	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	3.13	>200	>200
12)	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.78	200	>200
13)	<i>B. fragilis</i>	6.25	12.5	>100	>100
8)	<i>Bacteroides</i> sp.	0.78	6.25	100	0.39
8)	<i>B. vulgatus</i>	3.13	12.5	>100	25
13)	<i>B. uniformis</i>	6.25	12.5	>100	>100
13)	<i>F. varium</i>	25	25	>100	50

## 考 察

現在わが国において、胆嚢炎、胆管炎に適応が認められている経口用合成抗菌剤としては、最近ではNFLX と OFLX, ENX があるが、さらに抗菌力が強く抗菌スペクトルの広い、新しい合成抗菌剤が次々と開発されている。

NY-198 はグラム陽性、陰性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、その抗菌力はNFLX, OFLX とほぼ同程度であり、さらに感染防禦効果もNY-198 は優れた効果を示すとされている<sup>1)</sup>。

実験動物における組織移行については、ラットにNY-198 を20 mg/kg 経口投与2時間後に肝組織内濃

度が4.61 µg/g と最も高く、それを反映して、NY-198 の胆汁中排泄はRI としてみた場合22.75%も認められ、糞中からも22.34%が回収されている。このことは、20 mg/kg 静注で糞中に同量の21.16%が回収されたことより、これが胆汁由来であるといえる。また、ビーグル犬では、20 mg/kg 経口投与にて糞中に29.17%検出され、これが5 mg/kg 静注でも糞中に同量の31.70%も排泄されることと一致し、かなりのものが胆汁へ移行すると推察される。

経口抗菌剤の胆道感染症への臨床使用は、通常、3日間以上連用することになるので、連続投与の効果を検討しておく必要がある。われわれはOFLX 使用時の胆汁中細菌数の除菌速度を測定した経験から、4日間の服薬にて十分であることが判明しており<sup>2)</sup>、同じ

合成抗菌剤である NY-198 でも 6～13 回連続投与を行ってみると、胆嚢組織内濃度が連続投与では  $5.25 \mu\text{g/g}$  となり、 $200 \text{ mg}$  単回投与の  $2.40 \mu\text{g/g}$  より高くなり、胆嚢炎における臨床効果が十分期待できる濃度が得られることが証明でき、これを反映して、胆嚢炎 10 例では著効 2 例を含めて有効率 90% という優れた成績が得られた。その判定に、今回も超音波診断像上における胆嚢所見の改善度を加味したが、従来から行われている単なる胆嚢壁の厚さや層構造、胆嚢内容ばかりでなく、胆嚢内圧が高まってくると円形を呈し、次第に長細くなるなどの形態の変化や、周辺の腹水貯留や、炎症波及による腸管麻痺を示す周辺ガス集積をも判定基準に加えたところ、NY-198 は経口薬であるのに、超音波像の明白な改善例が得られ、総合臨床効果が著効となったものが 2 例認められた。その際、胆嚢胆汁中濃度は、単回投与時の  $20.2 \sim 33.7 \mu\text{g/ml}$  と連続投与時の  $11.0 \sim 35.5 \mu\text{g/ml}$  と差はなかったが、これは胆嚢炎が胆嚢頸部に胆石が嵌頓して発生することから考えて当然といえる。

一方、臨床例における NY-198 の胆汁中移行に関しては、NY-198  $200 \text{ mg}$  投与時の胆汁中最高濃度が、 $3.25, 5.42, 8.68, 8.94, 9.87 \mu\text{g/ml}$  を示し、12 時間後でも  $0.44 \sim 1.75 \mu\text{g/ml}$  を維持していた。

さらに NY-198  $200 \text{ mg}$  と ENX  $200 \text{ mg}$  投与時との比較では、NY-198 の最高胆汁中濃度は ENX と差がなかったが、12 時間胆汁中回収率では NY-198 が 0.45% と ENX の 0.31 より多かった。

このように経時的な胆汁中濃度の推移で ENX を凌駕する胆汁中推移を示すものがあり、ENX と同じか少し切れ味が良いと期待される。

ついで、NY-198  $200 \text{ mg}$  と  $400 \text{ mg}$  で 4 例について用量依存性を検討したが、1 例を除いて胆汁中濃度は 2 倍にはならず、臨床的には  $200 \text{ mg}$  を使用して効果を上げる方が必要と考えた。そこで NY-198  $200 \text{ mg}$  に胆汁酸製剤として UDCA  $300 \text{ mg}$  を併用して試験してみた。

しかし、UDCA  $300 \text{ mg}$  併用は 3 例とも UDCA 併用により吸収が促進され血中濃度は多少上昇するとはいえ、胆汁中への 12 時間回収率および胆汁中濃度の AUC は平均で -25%、AUC で -18% と両者ともかえって低下した。

その原因を考えるため、12 時間尿中回収率を検討してみた (Fig. 11)。明らかに 3 例とも UDCA の併用により尿中排泄を増加させ平均 2 倍になっている。さら

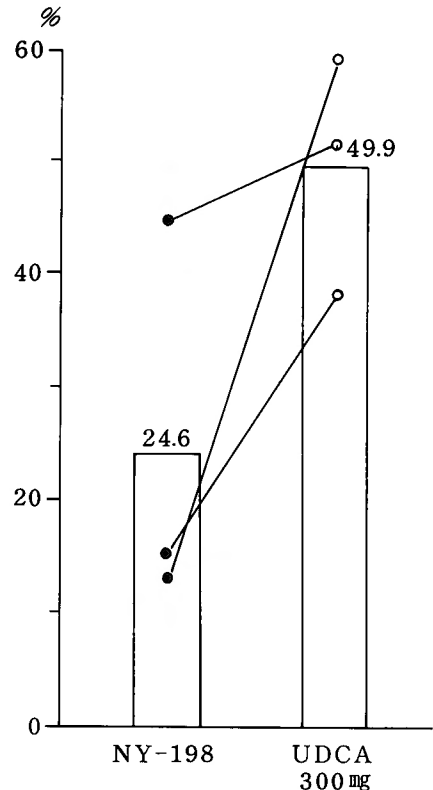


Fig. 11 Effects of UDCA on urinary recovery of NY-198 ( $200 \text{ mg p.o.}$ , 0～12 hr, crossover)

に各単位時間当りの尿中排泄量をみてみると、ENX は時間とともに直線的に減少し、腸肝循環を思わせる再上昇は認められないが、NY-198 単独投与では 4 例中 2 例で 4～5 時間と 8～10 時間に尿中排泄量の再上昇を認め、恐らく NY-198 が腸肝循環により再吸収され、それが尿にも排泄されるものと思われる (Fig. 12)。

しかも、これに UDCA を併用すると、尿中排泄量が著しく増加するとともに、再上昇の時間帯が 2 時間だけ後へずれることが判明した。すなわち、UDCA は、腸管内では NY-198 の吸収を促進し、尿中排泄量を 2 倍にも高めるが、胆汁中には UDCA 自身が NY-198 より優先的に胆汁中へ排泄されるため胆汁中へは 20% 前後の移行率の低下となると考えられた。

一方、合成抗菌剤の胆汁中移行を論ずる際には、その未変化体 (本体) の抗菌力を bioassay 法にて測定するのみならず、グルクロン酸抱合体などの代謝体を同時に測定し、排泄経路の検討をする必要がある。我

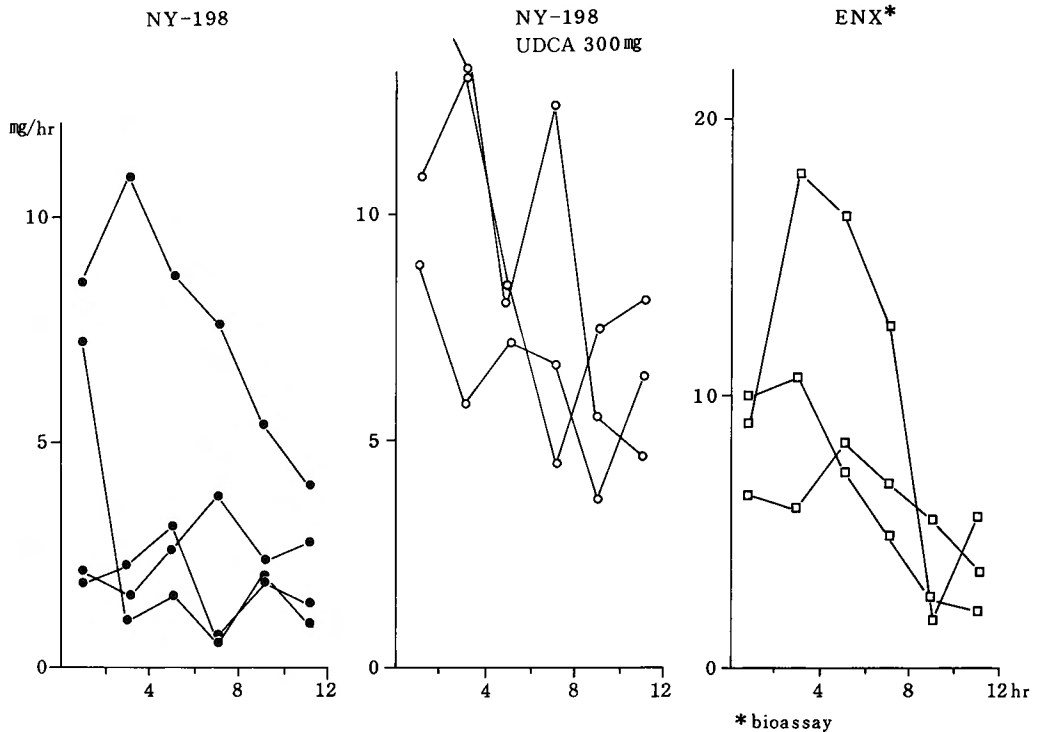


Fig. 12 Urinary excretion of NY-198 and ENX (200 mg p.o.)

々が測定した OFLX や CFPX は胆汁中グルクロン酸抱合体は15~26%であったが、NFLX にはごく少量しかグルクロン酸抱合体はなかった。

NY-198 のラット胆汁における代謝物は、RI 標識では20%以上が胆汁へ移行しているが、その内容は NY-198 本体が6.0%のほか、MII glucuronide は17.3%, MIII は0.9%, MIV と MV は1.0%, MVI は1.3%, その他は0.9%であることが知られている<sup>1)</sup>。

臨床例における NY-198 200 mg のグルクロン酸抱合体は NY-198 の未変化体の3~5倍であり、M—I, IV, V, VI もわずかながら認められたが、問題となる量ではなかった。しかし、NY-198 400 mg では4~20倍となり、その意味からも増量することはかえって肝に負担をかけることになり、胆道感染症の治療には不利となると考える。

従来、胆管炎に対する薬効判定は臨床的改善度の観察でされており、胆汁中細菌の消長とは必ずしも一致せず、胆管に長期にわたり tube が挿入されている症例では、発熱、疼痛(上腹部痛)、軽度黄疸の臨床症状もなく、臨床検査値も、白血球数の増加や血清 CRP の陽性を指標にしても、胆汁中細菌と一致しないこと

が多い。

そこで今回胆管炎についても超音波検査を検討したが、現在まで胆管炎の超音波所見として①門脈のエコーレベルが高くなる、②胆管の部分的拡張が出現する、③肝内胆管では、軽度の胆管炎で周辺の肝組織への細胞浸潤があるとエコーレベルが低下し、ギラギラと滲むような胆管門脈縁を認めるといわれるが、いずれもまだ確定的所見ではない。したがって、Flomoxef (FMOX)の際に用いた胆汁中パラメーターとして、胆汁中検出菌が antibody-coated bacteria (ACB) であることと感染菌の治癒過程との関連性を検討した(Table 9)。

その結果、症例2の *K. pneumoniae* と症例8の *B. vulgatus*, *Bacteroides* sp. は ACB 陽性であったが、症例9、症例13では ACB 陰性であった。今回は症例数が少なく、ACB 陽性と臨床効果との関連性をはっきりさせることができず、次の機会にまとめた。

これらの基礎的根拠から使用した胆管炎10例、胆管炎4例の胆道感染症14例に対して、NY-198 を1日300~600 mg を3~11日間投与した結果は、有効率

Table 9. Antibody-coated bacteria test in bacteria isolated from infected human bile

Case Age, Sex, B.W.	Time of therapy	Isolated organisms	Gram stain	ACB test	Monospecific antiserum		
					IgG	IgA	IgM
2) K.M. 61 F 70	After	K. pneumoniae	GNR *1	+	+	-	-
8) Y.H. 29 F 49	After	B. vulgatus Bacteroides sp.	GNR	+	-	+	-
9) M.S. 47 M 74	After	S. epidermidis	GPC *2	-	-	-	-
13) Y.K. 74 M 60	Before	E. faecium	GPC GPR *3	-	-	-	-
	During	K. pneumoniae E. faecium	GPC	-	-	-	-
	After	K. pneumoniae B. uniformis B. fragilis F. varium	GPC	-	-	-	-

\*1 GNR: Gram negative rods  
\*2 GPC: Gram positive cocci  
\*3 GPR: Gram positive rods

が78.6%であり、経口薬としては良好な成績であった<sup>7)</sup>。

また安全性でも殆ど問題がないことが確認され、胆石症に伴う中等度の胆嚢炎や胆管炎の症例が胆道疾患の大部分を占める一般病院においては、胆道感染症の初期治療として、また手術後とか注射剤使用後も注射するほどではない場合など、外来治療を必要とする際に、経口用抗菌剤 NY-198 は、胆道感染症にも有用な薬剤の1つといえる。

本論文の要旨は、第15回国際化学療法会議 (1987, Istanbul) にて発表した。

文 献

1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム NY-198, 1987 (盛岡).  
2) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXI)-DL-8280 の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および臨床効果. Chemotherapy 32(S-1): 865-884,

1984.

3) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XX VII)-BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について. Chemotherapy 33(S-7): 892-910, 1985.  
4) 谷村 弘, 吉田圭介, 小林展章, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXXII)-Norfloxacin の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について. 感染症雑誌 61: 681-703, 1987.  
5) 谷村 弘, 小林展章, 斎藤 徹, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXIX) 6315-S (Flomoxef) の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について. Chemotherapy 35(S-1): 852-873, 1987.  
6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXV)-胆汁中薬剤濃度と細菌数との相関性からみた crossover 比較試験について. Chemotherapy 32: 458-470, 1984.  
7) 谷村 弘: 経口抗菌剤の評価と問題点一特にニューキノロンについて. 胆道感染症. Prog Med 7 (Suppl 1): 2251-2258, 1987.